

(51)

Int. Cl.: C 07 d

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



(52)

Deutsche Kl.: 12 p, 10/10

(10)

Offenlegungsschrift 2028 869

(11)

Aktenzeichen: P 20 28 869.1

(12)

Anmeldetag: 11. Juni 1970

(13)

Offenlegungstag: 23. Dezember 1970

(14)

Ausstellungspriorität: —

(15)

Unionspriorität

(16)

Datum: 16. Juni 1969

(17)

Land: V. St. v. Amerika

(18)

Aktenzeichen: 833672

(19)

Bezeichnung: Neue Hydrazine, Hydrazide und Hydrazone von
Pyrazolopyridincarbonsäuren und deren Estern

(20)

Zusatz zu: —

(21)

Ausscheidung aus: —

(22)

Anmelder: E. R. Squibb & Sons Inc., New York, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter: Eysenbach, Dipl.-Chem. Dr. phil. nat. H., Patentanwalt,
8023 Pullach

(23)

Als Erfinder benannt: Hoehn, Dr. Hans, 8400 Regensburg; Chasin, Mark, Englishtown, N. J.
(V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 2028869

● 12.70 009 852/2270

14/100

PULLACH / MÜNCHEN

DR. EYSENBACH
PATENTANWALT

Zeichen: Sq-1-P

2028869

Datum : 11. Juni 1970

Beschreibung

zur

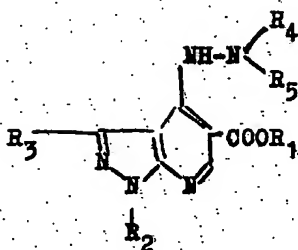
Patentanmeldung

"Neue Hydrazine, Hydrazide und Hydrazone von Pyrazolopyridin-carbonsäuren und deren Estern."

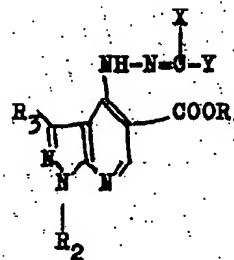
Anmelderin: E. R. Squibb & Sons, Inc., New York, USA

Die Priorität folgender USA-Patentanmeldung wird beansprucht:
Nr. 853,672 vom 16. Juni 1969

Die Erfindung betrifft neue Hydrazine, Hydrazide und Hydrazone von Pyrazolopyridincarbonsäuren und deren Estern, sowie die Salze dieser Verbindungen. Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen entsprechen den folgenden Strukturformeln:



(I)



(II)

In diesen allgemeinen Formeln I und II bedeutet R₁ Wasserstoff, ein gerad- oder verzweigt-kettiges Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise eines der niederen Alkyle, oder die Phenylalkylgruppe mit einem niedermolekularen Alkylrest; R₂ ein Niederalkyl, Phenyl, Phenylniederalkyl, ein substituiertes Phenylniederalkyl oder auch Cycloalkyl-Niederalkyl;

009852/2270

-2-

2028869

R₃ Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl;
R₄ Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkylnoyl oder Phenyl;
R₅ Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederalkylnoyl;
X Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenyl-niederalkyl oder substituiertes Phenyl-niederalkyl;
Y Niederalkyl, Phenyl, Hydroxyniederalkyl, substituiertes Phenyl, Phenyl-niederalkyl oder substituiertes Phenyl-niederalkyl, wobei X und Y zusammen auch Cycloalkyl oder 5-Nitro-2-furyl sein können.

Bei den genannten, durch die Symbole dargestellten Niederalkylgruppen handelt es sich um Gradkettige oder oder um verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffgruppen mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl, Amyl und dergl.

Die Niederalkylsubstituenten der angegebenen Phenyl-niederalkyle und Cycloalkylniederalkyle stellen ähnliche niedermolekulare Alkylgruppen dar. Die substituierten Phenylgruppen und Phenylniederalkylgruppen bedeuten Phenylringe, die einen oder auch zwei Substituenten tragen, z.B. R₆, R₇-Phenyl, worin R₆ und R₇ jeweils ein Halogen bedeuten, insbesondere Chlor oder Brom, sowie Niederalkyl oder Niederalkoxygruppen. Hierzu gehören also die Phenylgruppe, Chlorphenyl, wie beispielsweise o-, m- oder p-Chlorphenyl, Bromphenyl, o-, m- oder p-Tolyl, aber auch 2,5-Dichlorphenyl, 3,5-Dimethylphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, Benzyl, Phenäthyl sowie o-, m- oder p-Chlorbensyl, 3,5-Dichlorbensyl, p-Methoxyphenyl und dergleichen.

Zu den niederen Alkanoylgruppen gehören die Azylnradikale der niederen Fettsäuren von bis zu 7 Kohlenstoffatomen, z.B. Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl und dergleichen.

Zu den Cycloalkylgruppen gehören cycloaliphatische Gruppen mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl,

008852/2270

BAU ORIGINAL

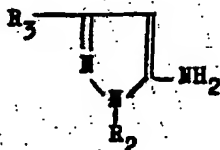
2028869

Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

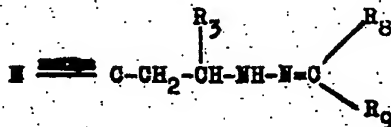
Unter den Verbindungen gemäss Strukturformel I sind diejenigen bevorzugt, bei denen R_1 Wasserstoff oder ein niederes Alkyl, insbesondere Äthyl, bedeutet, R_2 Äthyl oder Benzyl ist, insbesondere Äthyl, und R_3 , R_4 und R_5 jeweils Wasserstoff bedeuten. Bevorzugte Verbindungen der Strukturformel II sind diejenigen, bei denen R_1 , R_2 und R_3 die gleiche Bedeutung besitzen, wie sie vorstehend für die Formel I angegeben sind und X sowie Y jeweils ein niederes Alkyl, insbesondere die Methylgruppe, darstellen.

Zur Herstellung der erfindungsgemässen neuen Verbindungen kann man sich einer der nachfolgenden Reaktionsweisen bedienen. Die in den nachfolgend angegebenen Strukturformeln enthaltenen Symbole besitzen die gleiche Bedeutung wie vorstehend angegeben.

Man erhält ein 5-Aminopyrazol der Formel(III)



gemäss der Beschreibung in der britischen Patentschrift 1 057 704 (veröffentlicht am 8. Februar 1967), und zwar durch Ringschließung bei einem Aldehyd- oder Ketonhydrason der Formel (IV)



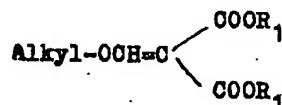
worin R_3 die gleiche Bedeutung hat, wie sie vorstehend bereits definiert ist, und R_8 sowie R_9 Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl

009852/2270

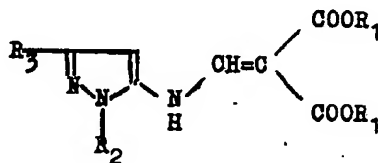
2028869

oder Phenyl-niederalkyl bedeuten. Die Ringschließung wird durch Erhitzen auf eine Temperatur von etwa 90° bis 130° C in einem inerten flüssigen Lösungsmittel bewirkt; als Lösungsmittel eignet sich beispielsweise Alkohol, wie Methanol, Äthanol, Butanol oder dergl. und man arbeitet vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise von Alkoholaten wie Alkalimetallalkoholaten, vorzugsweise Butylaten, wie Natriumbutylat.

Das so erhaltene 5-Aminopyrazol wird dann mit einem Alkoxy-methylenmalonsäureester umgesetzt, dessen allgemeine Formel (V) nachstehend angeführt ist:



worin R₁ eine niedere Alkylgruppe bedeutet, also beispielsweise Äthoxymethylenmalonsäurediäthylester oder dergl. Diese Umsetzung läßt sich durch ein mehrstündiges Erhitzen der Reaktionspartner bei einer Temperatur von etwa 120° C durchführen, wobei man eine Substanz der nachfolgenden Formel (VI) erhält:

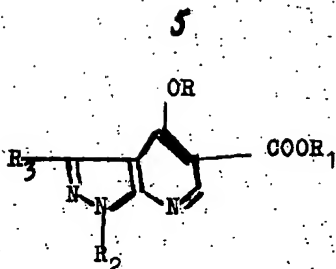


Bei den Alkoxy-methylenmalonsäureestern der Formel V handelt es sich um bekannte Verbindungen, die ebenso wie der Äthoxymethylenmalonsäurediäthylester (Organic Synthesis 28, 60-2, 1948) hergestellt werden.

Bei der Zyklisierung einer Verbindung der Formel VI entsteht ein Produkt der nachstehend angegebenen Formel:

009852/2270

(VII)



worin R Wasserstoff bedeutet und die Symbole R_1 , R_2 und R_3 jeweils den bei den Ausgangsmaterialien angegebenen Bedeutungen für R_1 , R_2 und R_3 entsprechen. Man führt diese Reaktion aus, indem man einen 5-Pyrazolylaminomethylenmalonsäureester der Formel VI in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise in Diphenyläther, bei einer Temperatur von etwa $230^\circ - 260^\circ\text{C}$ während einiger Stunden erhitzt und während dessen den Alkohol $R_1\text{-OH}$ beispielsweise durch Destillation abtreibt. Das Produkt wird dann aus dem Lösungsmittel abgeschieden, beispielsweise durch fraktionierende Destillation.

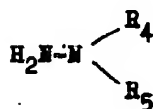
Die freie Säure, bei der also R_1 Wasserstoff ist, läßt sich aus dem gemäß der Beschreibung erhaltenen Ester durch Hydrolyse herstellen, beispielsweise indem man ihn in wässriger Natriumhydroxydlösung erhitzt.

Verbindungen der Formel VII, bei denen R ein Niederalkyl oder Phenylniederalkyl ist, erhält man durch Alkylierung derjenigen Produkte, bei denen R Wasserstoff bedeutet, beispielsweise durch deren Behandlung mit einem Alkylierungsmittel wie einem Alkylhalogenid oder Aralkylhalogenid, etwa Äthyljodid oder Benzylbromid, in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid in Gegenwart eines Alkalimetallcarbonats wie Kaliumcarbonat.

Eine Verbindung gemäß der Formel I erhält man schließlich durch Umsetzung irgendeines der vorstehend beschriebenen Produkte gemäß Formel VII mit mindestens der Äquivalenten

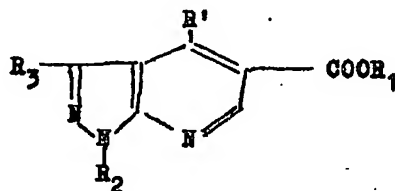
Jewichtsmenge von Hydrazin, eines substituierten Hydrazins oder eines seiner Salze, wie beispielsweise Hydrazinhydrat, Hydrazinhydrochlorid, Methylhydrazin, Phenylhydrazin oder dergl. Das Material gem. Formel VII wird in einem inerten, vorzugsweise trockenen organischen Lösungsmittel aufgelöst, etwa in einem Alkohol wie absoluter Äthylalkohol, und das Hydrazin wird dann hinzugefügt, vorzugsweise allein mit einer kleinen Menge an Metallverbindung, wie Zinkchlorid. Das Gemisch wird dann erhitzt, beispielsweise bei Rückflußtemperatur und das Endprodukt wird nach einigen Stunden Erhitzung isoliert.

Mann kann aber auch in anderer Weise vorgehen; beispielsweise kann man eine Verbindung der Formel VII, bei der R Wasserstoff ist, zunächst in ihr Chloranaloges umwandeln (d.h., die Hydroxygruppe wird durch Chlor ersetzt), indem man mit Phosphororychlorid behandelt. Die Chlorverbindung wird dann mit dem Hydrazin



behandelt und man erhält ein Produkt der Formel I.

Wenn man diese Alternative mit der Struktur der Formel VII kombiniert, kann man als Ausgangsmaterial für die Hydrazinreaktion eine Verbindung der folgenden Formel heranziehen:



worin R' Chlor oder Hydroxy-, Niederalkyloxy- oder Phenyl-

2028869

niederalkyloxy-Gruppe bedeutet.

Die Umwandlung eines Hydrazins der Formel I (worin R_4 und R_5 jeweils Wasserstoff bedeuten) in ein Hydrazon der Formel II erfolgt durch Umsetzung mit einer Carbonylverbindung, beispielsweise einem Aldehyd und Keton, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Alkohol.

Beispiele für geeignete derartige Carbonylverbindungen sind: Acetaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Benzaldehyd, Acetaldehyd, Phenylpropionaldehyd, Para-chlorbenzaldehyd, m-Brombenzaldehyd, 2,5-Dichlorbenzaldehyd, p-Methoxybenzaldehyd, Aceton, Dihydroxyaceton, Methyläthylketon, Methylpropylketon, Acetophenon, Phenylpropylketon, p-Chlorphenyläthylketon, Cyclopropanon, Cyclobutanon, Cyclohexanon, und dergleichen.

Andererseits kann ein Hydrazid der Formel I, bei dem R_4 Wasserstoff und R_5 ein niederes Alkyl oder Cycloalkyl ist, auch durch katalytische Reduktion eines entsprechend substituierten Produktes gem. Formel II gewonnen werden.

Diese organischen Basen bilden durch Umsetzung mit äquivalenten Mengen einer der üblichen anorganischen oder organischen Säuren Salze. Derartige Salze sind z.B. die Halogenide (z. B. Bromid, Chlorid), Sulfate, Nitrate, Phosphate, Acetate, Zitate, Oxalate, Tartrate, Malate, Succinate, Benzoate, Ascorbate, Alkansulfate (z.B. Methansulfonat), Arylsulfonate (z.B. Benzolsulfonat) und dergl. Es ist häufig zweckmäßig, daß Endprodukt durch die Bildung eines unlöslichen Salzes zu reinigen oder zu isolieren. Die Base kann dann durch Neutralisation der Säure wiedergewonnen werden und ein anderes Salz kann durch Behandlung mit einer geeigneten anderen Säure gewonnen werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind als antimikrobielle Mittel wertvoll, d.h., sie dienen zur Bekämpfung von Infek-

2028869

tionen durch Mikroorganismen wie beispielsweise *Trichomonas vaginalis*, *Staphylococcus aureus* oder *Trychophyton mentagrophytes*. An die verschiedenen Säugetierarten, beispielsweise Mäuse, können die Substanzen oral in einer Menge von etwa 5 - 25 mg/kg/Tag gegeben werden, und zwar vorzugsweise unterteilt in zwei bis vier Einzeldosen, wobei irgendeine der üblichen oralen Dosierungsformen Anwendung finden; die Darreichung kann auch von der Haut aus in Salbenform erfolgen. Diese Wirkstoffe können als Oberflächendesinfektionsmittel verwendet werden. Man verteilt den jeweils gewünschten Wirkstoff in einer Menge von 0,01 bis 1,0 Gew.-% in einem inerten Feststoff oder einem flüssigen Verdünnungsmittel, wie beispielsweise Wasser, und verwendet ihn als Stäubemittel oder als Sprühmittel oder auch eingearbeitet in eine Seife oder ein anderes Reinigungsmittel, wie beispielsweise eine feste oder flüssige Detergentszusammensetzung. Die letztere kann beispielsweise zur allgemeinen Reinigung dienen, sei es nun in Molkereien oder Milchgeschäften, Nahrungsmittelgeschäften oder auch Nahrungsmittelverarbeitungseinrichtungen.

Die neuen, erfindungsgemäßen Verbindungen hemmen das zentrale Nervensystem und können als Tranquillizer benutzt werden für Beruhigung vor Angst- und Überreizungszuständen, beispielsweise bei Mäusen, Ratten, Hunden und anderen Säugetierarten, und zwar in gleicher Weise wie Chlordiazepoxid. Für diesen Zweck können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in üblicher Dosierungsform, wie beispielsweise als Tabletten, Kapseln, Ampullen, konfektioniert werden, zusammen mit dem notwendigen Trägerstoffmaterial, Verdünnungsmittel, Gleitmittel, Puffersubstanzen oder dergl.; für die orale oder parenterale Darreichung in Einzeldosen oder in unterteilten Dosen von etwa 1 - 50 mg/kg/Tag, vorzugsweise von etwa 2-15 mg/kg für 2- bis 4malige tägliche Darreichung.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen erhöhen auch die intraselluläre Konzentration von Adenosin-3',5'-cyclo-monophosphat; sie können demzufolge zur Bekämpfung der Symptome

009852/2270

-9-
BAD ORIGINAL

von Asthma benutzt werden, wobei sie vorzugsweise in einer Dosierung von 10 - 50 mg/kg als Einzelgabe pro Tag oder als unterteilte Gabe für 2- bis 4malige tägliche Einnahme in der üblichen oralen oder parenteralen Darreichungsform.

Die Erfindung soll an den nachfolgenden Beispielen näher erläutert werden.

Beispiel 1

1-Äthyl-4-hydrazino-1H-pyrazol[3,4-b]pyridin-5-carbonsäuren und deren Äthylester.

a) $\text{N}[(1\text{-Äthyl-5-pyrazolyl})\text{amino}]\text{methylenmalonsäurediäthylester}$.

250 g 1-Äthyl-5-aminopyrazol (2,2 Mol) und 476 g Äthoxymethylenmalonsäurediäthylester (2,2 Mol) werden zusammen auf 120°C (Badtemperatur) erhitzt und bei dieser Temperatur während 2 Stunden gerührt. Das bei dieser Reaktion gebildete Äthanol wird mit Hilfe eines Wasserabscheiders abgetrennt. Die anschließende Vakuumdestillation (Kp. 0,1: 154 - 160°C) ergibt 520 g (84 % der Theorie) Ausbeute an einem schnell kristallisierenden Öl, bestehend aus $\text{N}[(1\text{-Äthyl-5-pyrazolyl})\text{amino}]\text{methylenmalonsäurediäthylester}$, Fp.: 50 - 53°C.

Die Verbindung wird aus N-Hexan unkristallisiert und hat dann Fp.: 55-57°C. Das Salz der mit Chlorwasserstoff erhält man durch Behandlung dieses Produktes mit verdünnter äthanolischer Chlorwasserstofflösung.

b) 1-Äthyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo [3,4-b]pyridin-5-carbonsäure und dessen Äthylester.

253 g $\text{N}[(1\text{-Äthyl-5-pyrazolyl})\text{amino}]\text{methylenmalonsäurediäthylester}$ (0,09 Mol) werden in 770 g Diphenyläther auf-

gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf 235 - 250°C (Badtemperatur) angeheizt und bei dieser Temperatur während 1-2 Stunden zur Reaktion gebracht, wobei das entstehende Äthanol kontinuierlich abdestilliert wird. Der letzte Rest des Alkoholes wird mit Hilfe eines Wasserabscheiders entfernt. Der Diphenyläther wird durch Destillation mit einer Fraktionierkolonne im Vakuum abgetrennt. Das 1-Äthyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester wird bei einem Siedepunkt von 115 - 120°C (0,05 mm Hg.) in einer Ausbeute von 195 g = 92 % der Theorie gewonnen, Fp.: 85-87°C. Die Verbindung wird aus Benzol (90 - 100°C) unkristallisiert und besitzt dann einen Fp. 87-89°C. Eine Hydrolyse dieses Produktes mit wässriger Natriumhydroxyd-Lösung ergibt 1-Äthyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure, Fp.: 201 - 102°C.

c) 4-Äthoxy-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure und dessen Äthylester.

In einer Lösung von 259 g (1.1 Mol) 1-Äthyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester in 1700 ml Dimethylformamid werden 400 g gut pulverisiertes Kaliumcarbonat und 300 g Äthyljodid eingetragen. Dieses Reaktionsgemisch wird dann während 7 Stunden bei 65°C gerührt und, noch heiß, von überschüssigem Kaliumcarbonat unter Saugen abfiltriert. Nach einem Stehenlassen über Nacht erhält man 165 g 1-Äthyl-4-äthoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester in kristallinischer Form mit Fp.: 112-115°C. Nach Abdestillieren der Mutterlauge erhält man zusätzliche Ausbeute von 80 g. Die Gesamtausbeute beläuft sich auf 85 % der Theorie. Die Verbindung wird aus Benzol (bei 90 - 100°C) unkristallisiert, Fp.: 113-115°C. Durch Hydrolyse dieses Produktes, wie es unter (b) beschrieben ist, erhält man 4-Äthoxy-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure mit Fp.: 198 - 199°C.

2028869

- d) 1-Äthyl-4-hydrazin-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylester.

316 g 1-Äthyl-4-äthoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylester (1,2 Mol) werden in 4800 ml absolutem Alkohol aufgelöst. In diese Lösung gibt man 72 g Hydrazinhydrat (100%) und 0,4 g Zinkchlorid. Nach Erhitzen am Rückflusskühler während 4 Stunden wird die heiße Lösung abfiltriert, im Vakuum bis zur Trockne eingedampft und der weiße kristallinische Rückstand aus einem Benzol-Benzingemisch 1:3 umkristallisiert. Man erhält auf diese Weise 250 g 1-Äthyl-4-hydrazin-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylester, Fp.: 139-140°C.

Das entsprechende Hydrochlorid wird durch Zusatz einer Lösung von 5 g des oben erhaltenen Hydrazins zu 100 ml absolutem Alkohol, Abkühlung und Zusatz von 5 ml einer alkoholischen Lösung von Chlorwasserstoff (6,3 N) erhalten. Hierbei scheidet sich sofort ein weißes Kristallinat aus. Das Gemisch wird mit wasserfreiem Äther verdünnt, die Ausscheidung wird abfiltriert und mit wasserfreiem Äther gewaschen. Das Produkt wird über Nacht an Luft getrocknet.

Das 1-Äthyl-4-hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylesterhydrochlorid wird aus einer Mischung aus Acetonitril und absolutem Alkohol umkristallisiert und hat dann einen Fp.: 210-212°C.

Beispiel 2

1-Äthyl-4-isopropylidenhydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylesterhydrochlorid.

Eine Lösung von 8,4 g 1-Äthyl-4-hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylester in 100 ml Aceton

wird eine Stunde lang am Rückflußkühler gekocht. Danach gibt man zu der gekühlten Lösung des Isopropylidenhydrazins (Fp.: 92-93°C) unter Kühlung 10 ml alkoholische Lösung von Chlorwasserstoff (6,98 N). Es scheidet sich unmittelbar darauf eine weiße kristallinische Masse aus. Das Gemisch wird mit 150 ml wasserfreiem Äther als Filtrierhilfe verdünnt, der Feststoff wird abfiltriert, mit wasserfreiem Äther gewaschen und bei 1 mm Hg bei einer Temperatur von 110°C über Nacht getrocknet. Das Produkt, nämlich 1-Äthyl-4-isopropylidenhydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylesterhydrochlorid schmilzt bei 193 - 196°C und besitzt einen Erweichungspunkt bei 185°C.

Beispiel 3

1-Äthyl-4-(isopropylidenhydrazino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäurehydrochlorid.

Durch Behandlung des in Beispiel 1d gewonnenen 1-Äthyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester mit Hydrazin und Aceton, wie in Beispiel 1d beschrieben, erhält man 1-Äthyl-4-(isopropylidenhydrazino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäurehydrochlorid.

Beispiel 4

4-(Benzylidenhydrazino)-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylesterhydrochlorid.

Durch Ersatz des im Beispiel 2 verwendeten Acetons durch eine äquivalente Gewichtsmenge an Benzaldehyd erhält man 4-Benzylidenhydrazino)-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylesterhydrochlorid.

Beispiel 5

4-(Cyclohexylidenhydrazino)-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylesterhydrochlorid.

Durch Austausch des in Beispiel 2 verwendeten Aceton durch Cyclohexan erhält man 4-(Cyclohexylidenhydrazino)-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester, Fp.: 127°C und dessen Hydrochlorid, Fp.: 198-199°C.

Beispiel 6

1-Benzyl-4-(isopropylidenhydrazino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäurehydrochlorid und 1-Benzyl-4-benzylidenhydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäurehydrochlorid.

Durch Austausch des in Beispiel 1 verwendeten 1-Äthyl-5-aminopyrazols durch eine äquivalente Gewichtsmenge an 1-Benzyl-5-aminopyrazol erhält man 1-Benzyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester vom Schmelzpunkt 117 - 119°C und 1-Benzyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure vom Schmelzpunkt 197 - 198°C.

Durch Behandlung der einen oder auch der anderen der vorstehend beschriebenen Verbindungen mit Hydrazinhydrat gem. Verfahrungsweise von Beispiel 1 d erhält man die 1-Benzyl-4-hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure oder deren Äthylester. Durch Behandlung des so erhaltenen Hydrazins mit Aceton bzw. mit Benzaldehyd gem. der Verfahrungsweise in Beispiel 2, wird das Isopropylidenhydrazinhydrochlorid bzw. das Benzylidenhydrazinhydrochlorid gewonnen und zwar in der Form ihrer freien Carbonsäure oder ihrer Äthylester.

2028869

¹⁴
Beispiel 7

1-Benzyl-4-(phenethylidenhydrazino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylesterhydrochlorid.

Durch Behandlung von 1-Benzyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester mit Ätyliodid gem. der Verfahrensweise in Beispiel 1c gewinnt man 1-Benzyl-4-äthoxy-1H-Pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester vom Schmelzpunkt 94-96°C. Durch Hydrolyse, wie sie in Beispiel 1 b beschrieben ist, wird die freie Säure mit einem Schmelzpunkt von 181 - 182°C gewonnen.

Durch Behandlung des Äthylesters mit Hydrazinhydrat entsprechend der Verfahrensweise in Beispiel 1d erhält man 1-Benzyl-4-hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester mit einem Schmelzpunkt von 159 - 161°C. Das entsprechende Hydrochlorid schmilzt bei 215°C. Wenn man dieses Hydrazin mit Acetophenon gem. der Verfahrensweise in Beispiel 2 behandelt, erhält man 1-Benzyl-4-(phenethylidenhydrazino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylesterhydrochlorid.

Beispiel 8

1-Benzyl-4-[(5-nitrofurfurylidenhydrazino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester.

Durch Behandlung von 1-Benzyl-4-äthoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester mit Hydrazinhydrat wie in Beispiel 1 und anschließende Behandlung des Produktes mit 5-Nitrofurfuraldehyd gem. der Verfahrensweise in Beispiel 2 erhält man die in der Überschrift angeführte Substanz mit einem Schmelzpunkt von 205 - 207°C.

Beispiel 9







1-Äthyl-4-[(5-nitrofurfurylidenhydrazino]-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin-5-carbonsäureäthylester.

Durch Behandlung des in Beispiel 1d gewonnenen Produktes mit 5-Nitrofurfuraldehyd gemäß der in Beispiel 2 beschriebenen Verfahrensweise erhält man das im Titel genannte Produkt mit einem Schmelzpunkt von 228 - 229°0.

In der nachfolgenden tabellarischen Übersicht sind die für einige weitere Beispiele verwendeten Ausgangsmaterialien und Endprodukte durch Angabe der Bedeutungen der in den Strukturformeln angegebenen Symbole aufgeführt. Wenn man mit der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise als Ausgangsmaterial ein 5-Aminopyrazol mit den in der ersten Spalte angegebenen Substituenten verwendet und dieses mit Äthyljodid oder Benzylbromid wie in Abschnitt c beschrieben alkyliert, erhält man 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäuren und deren Ester gem. Formel VII mit den in der zweiten Spalte angeführten Substituenten:

Beispiel Substituenten der ein-
gesetzten 5-Aminopyrazole

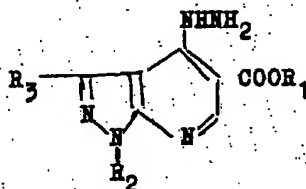
Substituenten der erhal-
tenen Pyrazolopyridine

Nr.	R ₂	R ₃	R	R ₁	R ₂	R ₃
10	$\text{o-Cl C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	CH_3	H	C_2H_5	$\text{o-Cl C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	CH_3
11		CH_3	H	C_2H_5		CH_3
12		H	C_2H_5	C_2H_5		H
13	C_3H_7	H	H	H	C_3H_7	H
14	$\text{p-Cl C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	H	H	H_2H_5	$\text{p-Cl C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	H
15	$\text{p-Cl C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	H	H	H	$\text{p-Cl C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	H
16		CH_3	H	H_2H_5		CH_3
17	CH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{OH}$	H	H_2H_5	CH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{OH}$
18	C_2H_5	H	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	C_2H_5	C_2H_5	H
19	CH_3	H	C_2H_5	C_2H_5	CH_3	H
20	$\text{OH}(\text{CH}_3)_2$	H	C_2H_5	C_2H_5	$\text{OH}(\text{CH}_3)_2$	H
21	C_3H_7	C_6H_5	H	C_2H_5	C_3H_7	C_6H_5
22	C_2H_5	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	C_2H_5	C_2H_5	H
23	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	C_6H_5	H	C_2H_5	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	C_6H_5

2028869

Die Behandlung einer jeden der vorstehend aufgeführten Verbindungen gem. Formel VII mit Hydrazinhydrat, wie es in Beispiel 1d beschrieben ist, führt zu dem entsprechenden Hydrazin. Die Behandlung eines jeden der so erhaltenen Hydrazine mit Aceton, wie es in Beispiel 2 beschrieben ist, ergibt das entsprechende 4-Isopropylidenhydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridincarbonsäurehydrochlorid oder dessen Ester, wobei die gleichen Substituenten R_1 , R_2 und R_3 , wie sie in der zweiten Spalte der Tabelle aufgeführt sind, vorhanden sind. Ähnlich, nämlich durch Austausch des Acetons mit einer äquivalenten Gewichtsmenge an Benzaldehyd, p-Chlorbenzaldehyd, Cyclopentanone oder Acetophenone erhält man jeweils das entsprechende 4-Benzylidenhydrazin, 4-(4-Chlorbenzyliden)hydrazin, 4-Cyclopentylidenhydrazin bzw. 4-(1-Phenethyliden)hydrazin sowie die entsprechenden Chloride.

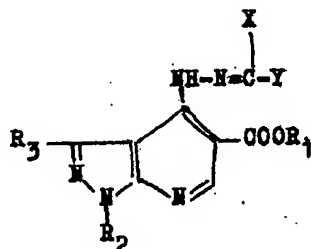
Gemäß der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise werden auch die folgenden zusätzlichen Verbindungen mit der vorangestellten Strukturformel hergestellt:



Beispiel	R_1	R_2	R_3	Fp.
24	$(CH_2)_3CH_3$	C_2H_5	H	86-88°
25	C_2H_5	CH_3	H	208-209° (HCl)
26	C_2H_5	$CH(OH)_2$	H	136-138°

2028869

Entsprechend der im Beispiel 2 beschriebenen Verfahrens-
weise werden die folgenden zusätzlichen Substanzen gem.
der nachstehenden allgemeinen Formel hergestellt:



<u>Beispiel</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Fp.</u>
27	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	(CH ₂) ₃ OH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	156° (HCl)
28	(CH ₂) ₃ OH ₃	C ₂ H ₅	H	OH ₃	CH ₃	149° (HCl)
29	C ₂ H ₅	OH ₃	H	OH ₃	CH ₃	212-213° (HCl)
30	C ₂ H ₅	OH(OH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃	215-216° (HCl)

Beispiel 31

1-Äthyl-4-(2-phenylhydrazino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbon-
säureäthylester.

Durch Austausch des in Beispiel 1d verwendeten Hydrazinhydrats
durch eine äquivalente Gewichtsmenge an Phenylhydrazin erhält man
die oben angegebene Substanz mit einem Schmelzpunkt von 126-177°C.

Beispiel 32

1-Äthyl-4-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)äthyliden]hydrazino]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester.

Durch Austausch des nach der Verfahrensweise gem. Beispiel 2 verwendeten Acetons durch eine äquivalente Gewichtsmenge an Dihydroxyacetone erhält man die in der Überschrift angegebene Substanz mit einem Schmelzpunkt von 175 - 177°C.

Beispiel 33

1-Äthyl-4-(2-tert-butylhydrazino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylesterhydrochlorid.

Durch Austausch des in Beispiel 1d verwendeten Hydrazins durch eine äquivalente Gewichtsmenge an tertiärem Butylhydrazin erhält man die oben angegebene Substanz.

Beispiel 34

1-Benzyl-4-(2,2-diäthylhydrazino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylesterhydrochlorid.

Man versetzt 31,6 g 1-Benzyl-4-äthoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester in 500 ml absolutem Äthylalkohol mit 9 g 1,1-Diäthylhydrazin und 0,2 g Zinkchlorid. Dieses Gemisch wird 5 Stunden lang am Rückfluß gekocht, abfiltriert und bis zur Trockne unter vermindertem Druck eingengt. Der so erhaltene 1-Benzyl-4(2,2-diäthylhydrazino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester wird aus wässrigem Alkohol umkristallisiert.

Die auf diese Weise gewonnene Verbindung wird durch Behandlung mit einer alkoholischen Lösung einer äquivalenten Gewichtsmenge an Chlorwasserstoff in das entsprechende Hydrochlorid

umgewandelt und diese so gebildete Substanz wird mit wasserfreiem Äther ausgefällt.

Beispiel 35

4-(2-Acetylhydrazino)-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester.

Man fügt zu einer Menge von 25 ml Essigsäureanhydrid 3 g 4-(2-hydrazino)-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester, hinzu. Das Gemisch wird dann auf 100°C erhitzt und nach 1 Stunde abgekühlt und abfiltriert. Die gewonnene Festsubstanz wird aus 95-%igem Äthanol umkristallisiert und besitzt dann einen Schmelzpunkt von 221-222°C.

Beispiel 36

4-(2,2-Diacetylhydrazino)-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester.

Zu einer Menge von 25 ml Essigsäureanhydrid fügt man 3 g 4-(2-hydrazino)-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester hinzu. Das Gemisch wird 1 Stunde lang auf 100°C erhitzt, dann abgekühlt und abfiltriert, um das mono-acetylierte Produkt zu entfernen. Das Filtrat wird in 100 ml Eiswasser eingerührt, um das restliche Essigsäureanhydrid zu hydrolysieren. Danach wird die sich nun ausscheidende Festsubstanz abfiltriert und in Wasser gewaschen. Das so gewonnene 4-(2,2-Diacetylhydrazino)-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester wird aus Hexan umkristallisiert, Fp.: 113-114°C.

Beispiel 37

1-Äthyl-4-hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester.

2028869

a) 4-Chloro-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylester.

Ein Gemisch aus 23,5 g 1-Äthyl-4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylester (0,1 Mol) und 150 ml Phosphoroxychlorid wird 4 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Anschließend wird das überschüssige Phosphoroxychlorid durch Destillation im Vakuum entfernt. Sobald das Phosphoroxychlorid abgetrieben ist, festigt sich der ölige Rückstand bei Abkühlung. Er wird mit Wasser behandelt und unter Absaugen abfiltriert, wodurch man 4-Chlor-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylester (24,5 g) erhält, Fp.: 55-60°C. Dieses Produkt wird aus n-Hexan umkristallisiert und man erhält 22,5 g = 87 % der Theorie mit einem Schmelzpunkt von 62°C.

b) 1-Äthyl-4-hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylester.

Zu einer Lösung von 5,08 g 4-Chlor-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylester (0,02 Mol) fügt man in 50 ml Benzol einer Menge von 2,5 g Hydrazinhydrat (100 %) (0,05 Mol) hinzu. Dieses Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 4 Tagen gerührt. Das nach dieser Zeit abgeschiedene Hydrazinhydrochlorid wurde unter Saugen abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgedampft. Das übrigbleibende Produkt, nämlich 1-Äthyl-4-hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylester wurde aus Benzol umkristallisiert, Fp.: 139-140°C.

Beispiel 38

1-Äthyl-4-phenylhydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylester.

Eine Lösung von 25,3 g 4-Chlor-1-Äthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäure-Äthylester (0,1 Mol) und 21,6 g

Phenylhydrazin (0,2 Mol) in 200 ml Benzol wurde vier Stunden lang am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde das abgeschiedene Phenylhydrazinhydrochlorid abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockne abgedampft. Das Produkt, nämlich 1-Äthyl-4-phenyl-hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonsäureäthylester besaß nach Umkristallisieren aus 96 %igem Äthanol einen Schmelzpunkt von 176-177°C.

Dr. Ey:DB.

009852/2270

BAD ORIGINAL

Anmelderin:
E.R.Squibb & Sons, Inc.

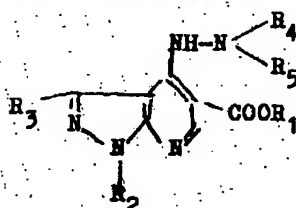
Zeichen: Sq-1-P
Datum : 11. Juni 1970

2028869

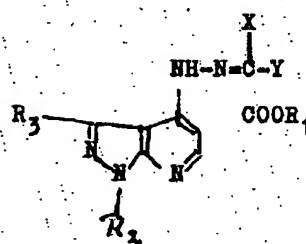
23

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Neue Hydrazine, Hydrazide und Hydrazone von Pyrazolopyridin-carbonsäuren und deren Estern in Form der freien Basen oder der Salze, g e k e n n z e i c h n e t durch die nachstehenden allgemeinen Formeln:



(I)



(II)

worin die Symbole R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X und Y folgende Bedeutungen besitzen:

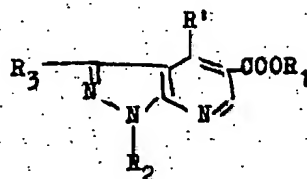
- R_1 ist Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, und zwar vorzugsweise ein Niederalkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder eine Phenylniederalkylgruppe;
- R_2 ist Niederalkyl, Phenyl, Phenylniederalkyl oder R_6 R_7 -phenylniederalkyl oder Cycloalkylniederalkyl;
- R_3 ist Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl oder R_6 R_7 -phenyl;
- R_4 ist Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkanoyl oder Phenyl;
- R_5 ist Wasserstoff, Niederalkyl oder Niederalkanoyl;
- X ist Wasserstoff, Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Phenyl, R_6 R_7 -phenyl, Phenylniederalkyl oder R_6 R_7 -Phenylniederalkyl,
- Y ist Niederalkyl, Hydroxyniederalkyl, Phenyl, R_6 R_7 -phenyl, Phenylniederalkyl oder R_6 R_7 -phenylniederalkyl sowie
- X und Y sind zusammen auch Cycloniederalkyl oder 5-Nitrofuryl,
- wobei

009852/2270

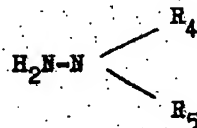
R_6 und R_7 jeweils Halogen, Niederalkyl oder eine Niederalkoxygruppe bedeutet.

2. Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Formel II., worin R_1 , R_2 , X und Y jeweils Niederalkyl und R_3 Wasserstoff bedeuten.
3. Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Formel I., worin R_1 und R_3 jeweils Wasserstoff und R_2 Niederalkyl ist.
4. Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Formel II., worin R_1 und R_3 jeweils Wasserstoff, sowie R_2 , X und Y jeweils Niederalkyl ist.
5. Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Formel I., worin R_1 und R_2 jeweils Niederalkyl und R_3 Wasserstoff ist.
6. Verbindung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch Formel II., worin R_1 , X und Y jeweils Niederalkyl, R_2 Phenylniederalkyl und R_3 Wasserstoff ist.
7. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 und R_2 jeweils Äthyl und X sowie Y jeweils Methyl ist.
8. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Niederalkylgruppe Äthyl ist.
9. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 Äthyl und X sowie Y jeweils Methyl ist.
10. Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 Äthyl, X und Y jeweils Methyl und R_2 Benzyl ist.
11. Verfahren zur Herstellung der in Anspruch 1 angeführten Verbindungen gekennzeichnet durch die Umsetzung

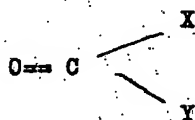
einer Verbindung der Formel



worin R' Chlor, Hydroxy, Niederalkyloxy oder Phenylniederalkyloxy bedeuten und R₁, R₂ und R₃ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Hydrazin der Formel



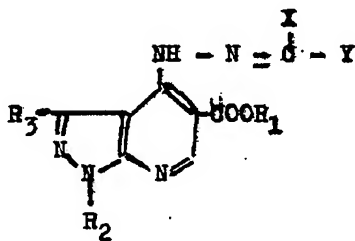
oder ein ^{gem} Salz desselben, worin R₄ und R₅ die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei eine Verbindung gemäß Formel I, entsteht, und daß man, falls gewünscht, in den Fällen, wo R₄ und R₅ dieses Produktes jeweils Wasserstoff ist, dieses Produkt mit einer Carbonylverbindung umsetzt, die folgender Formel entspricht:



worin X und Y die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei eine Verbindung gemäß Formel II, entsteht, und daß man schließlich, falls gewünscht, diese basischen Produkte mit einer Säure zur Überführung in die Salzform umsetzt.

Dr. Ey: Dö.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäss Formel I in Anspruch 1, bei denen R_4 Wasserstoff ist und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angeführten Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



oder deren Säureanlagerungsverbindung, mit den in Anspruch 1 angeführten Bedeutungen für R_1 , R_2 , R_3 und mit Wasserstoff als Bedeutung für X und Niederalkyl für Y, wobei X und Y zusammen auch die Cycloalkylgruppe sein können, katalytisch reduziert.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.